ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIV. DI PALERMO
DIRETTO DAL PROF. ALBERTO PEPERE



# Su la possibilità di una trasformazione acino-insulare in particolari condizioni patologiche del pancreas

## Ricerche anatomiche e considerazioni critiche

(con 2 tavole) per il Dott. GIUSEPPE LINO-Aiuto

OFF. GRAF. "TRINACRIA"
PALERMO - Via Candelai, 65

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIV. DI PALERMO
DIRETTO DAL PROF. ALBERTO PEPERE

# Su la possibilità di una trasformazione acino-insulare in particolari condizioni patologiche del pancreas

**Ricerche anatomiche e considerazioni critiche**

**(con 2 tavole) per il Dott. GIUSEPPE LINO-Aiuto**

OFF. GRAF. "TRINACRIA"
PALERMO - Via Candelai, 65

Ritenute le isole come stadii di riposo degli acini dal Lewaschew (1885), il concetto di una identità anatomica di questi due costituenti il parenchima pancreatico, con diverso attributo funzionale però (endocrino nelle prime, esocrino nei secondi), fu ripreso e validamente sostenuto dal Laguesse sin dal 1893, prevalentemente su basi embriologiche.

Da allora tutta una serie di lavori si sono succeduti, alcuni condividendo del tutto l'opinione del Laguesse (possibilità di una trasformazione acino-insulare e viceversa (Curtis et Gellé, Dale, Orrù, Vincent e Tompson, ecc.), altri negandola recisamente (Giannelli, Massari, Diamare, Vassale, Visentini, ecc.)) altri ancora tendenti ad ammetterla con une certa riserva e per alcune evenienze e limitatamente ad una trasformazione acino-insulare (Pepere).

La questione non ancora risolta in un senso o nell'altro in modo definitivo, aveva già da qualche tempo mosso il mio interessamento durante lo studio sistematico che con un altro indirizzo andavo compiendo su la larga raccolta personale di alterazioni pancreatiche le piú diverse, che il mio Maestro Prof. Pepere aveva benevolmente posta a mia disposizione, e su mie nuove osservazioni; e mi è anche sembrato che il significato biologico molto discusso sulle attuali preparazioni pancre-

tiche (Insulina), le quali tenderebbero secondo alcuni, e non certo con molto fondamento di verità, a dar base anatomica alla rigida teoria insulare, potesse anche giovarsi di un genere di ricerche collaterali, che se pure già tentate, potevano ancora ripetersi su un più largo materiale di studio meglio adatto al rilievo di alcune particolarità, che solo in determinate contingenze possono essere messe meglio in luce. E voglio con ciò riferirmi specialmente alle possibilità di una trasformazione acino-insulare del parenchima pancreatico di cui in questo mio studio mi occupo.

Incomincerò pertanto con il prendere in particolare considerazione un caso di sarcoma del pancreas, con spiccata tendenza al più vario polimorfismo cellulare, il quale aveva condotto rapidamente a morte il soggetto per colemia derivata dallo strozzamento completo del coledoco, caso che particolarmente si presta alla osservazione e alla interpretazione di particolari aspetti istologici interessanti per il nostro studio.

Tralascio di parlare di quanto si riferisce al neoplasma, sebbene piuttosto raro, esistendo già in proposito dei lavori molto particolareggiati (Schirokogoroff, Costantini, Marogna). I fatti più interesanti per il nostro argomento si possono rilevare in parte verso il corpo e la coda, ma più in tutta vicinanza del tumore, che proprio in corrispondenza della testa costituiva una massa unica della grandezza di un manderino, quasi sferica e piuttosto dura strozzante il canale di Wirsung che a metà si dilatava fortemente con diametri di circa mm. 2,2$^1/_2$, e si trovava ripieno di una sostanza filante bianchiccia. In sezioni totali che attraversavano per intero il corpo della ghiandola, con ingrandimenti deboli si osserva attorno al wirsungiano in alcuni punti quasi formandone la parete di uno spessore di 1, 2 mm., in altri con delle gittate, quasi gemmazioni laterali, un tessuto compatto, con parecchi altri canalini in esso compresi. Dai margini poi di queste gemmazioni si dipartono in ogni direzione come delle propagini che vanno diventando sempre più sottili, a mano a mano che da esse si staccano propagini secondarie, le quali, dirigen-

dosi in tutte le direzioni, confluiscono, si intrecciano, si anastomizzano con quelle vicine, sì che in fine formano come una rete a maglie più o meno larghe, più o meno regolari, racchiudenti degli spazii che appaiono come assolutamente vuoti. Le pareti del wirsungiano a più forte ingrandimento, appaiono molto spesse, sclerotiche; il lume è notevole dilatato. Dell'epitelio di rivestimento non rimane più traccia. Il tessuto circostante con le sue diramazioni nell'insieme è costituito da tessuto fortemente sclerotico, fibroso, con scarsissimi nuclei e pochi vasi. Disseminate qua e là in esso, in alcuni punti molto affittite, in altri più rade, alcune volte notevolmente ampie sino a contenere 350 cellule, quasi piccoli adenomi, frequentemente in vicinanza di residui di dotti escretori, si trovano isole di Langerhans, solo tessuto parenchimatoso residuale.

Il tessuto all'intorno, compreso nell'esile impalcatura connettivale, è tessuto adiposo, e in esso non si rinvengono nè isole, nè acini.

Nella porzione di pancreas relativamente integro che come una calotta circonda la massa neoplastica a valle dello strozzamento del wirsungiano, si osservano alcuni acini, sempre però dissociati e circondati da connettivo sclerotico, che presentano delle trasformazioni graduali delle cellule zimogeniche.

In alcune di queste il protoplasma si fa più piccolo, perde un poco della sua cromofilia; con la riduzione protoplasmatica avviene una dilatazione del lume dell'acino. Gradualmente l'epitelio si appiattisce sempre più, il nucleo diventa sempre più piccolo, il protoplasma meno abbondante e meno denso; sì che alla fine l'acino si trasforma in un ampio canalino a pareti sottili, ricoperte da epitelio cubico, assumendo l'aspetto del canalicolo proprio dello stadio di sviluppo iniziale embrionale del pancreas.

Ma la trasformazione va ancora più in là, ciò che costituisce appunto a mio parere l'importanza della osservazione (v. fig. 1).

Questi tubuli, sulla cui provenienza da elementi acinosi non

può avanzarsi dubbio, tanto chiari e numerosi sono i dati istologici di questa trasformazione, a poco a poco si allungano, si schiacciano, si piegano a gomitolo, si arricchiscono per apposizione di nuovi elementi epiteliali vicini, simili, perdono il lume centrale e vengono a costituire in ultimo dei noduli pieni formati da cellule piuttosto piccole, con protoplasma chiaro, poco abbondante e poco colorabile, che hanno proprio tutta la morfologia delle isole di Langerhans. E quadri simili si rinvengono per tutta la periferia del tumore, specialmente, come abbiamo detto, nella parte a valle dello schiacciamento del dotto principale, schiacciamento operato dal tumore stesso.

*
* *

Come vanno interpretate queste immagini istologiche, da un lato l'accennata iperplasia cellulare del tessuto insulare nel tessuto sclerotico del corpo, della coda e dall'altro la trasformazione acino-insulare attraverso una fase tubulare embrionale ?

Per rispondere a queste domande che si riferiscono ad uno dei capitoli più controversi della patologia del pancreas, piuttosto che fare delle considerazioni isolate su un solo caso, avendo avuto, come ho detto a mia disposizione un largo materiale di studio, credo più opportuno integrare questi casi con il precedente, per potere portare così, su questa intricata questione, un contributo più largo di osservazioni, e poter trarre delle considerazioni su un materiale di ricerca molto più vasto.

Di questo ricco materiale, ho preso in particolare considerazione quelle lesioni capaci di portare delle alterazioni non acute nel parenchima, e quelle a decorso relativamente lungo, cronico, scegliendo poi con particolare cura quei pancreas che si presentavano perfettamente conservati, senza quei fenomeni autolitici che così rapidamente stabilendosi nell'organo possono disturbare la visione e la esatta valutazione delle lesioni.

I casi, oltre il precedente, che più specialmente interessano per il presente lavoro, sono 56 così divisi :

7 casi di cancro
1 » adenoma canalicolare
1 » adenoma insulare con pancreatite cronica
4 » sarcoma metastatico
2 » calcolosi
3 » diabete
2 » adiposi lieve
5 » adiposi di medio grado
6 » adiposi grave
7 » sclerosi lieve
2 » sclerosi grave
6 » sclero-adiposi lieve
4 » sclero-adiposi di medio grado
1 » atrofia lieve
2 » atrofia grave
1 » pancreatite cronica
1 » cisti pancreatica
1 » sifilide pancreatica

Credo del tutto inutile fare una descrizione particolareggiata di tanti casi, sia per le frequenti ripetizioni cui andrei incontro, sia perchè le lesioni di per sè sono così conosciute, che non vale la pena indugiarvisi soverchiamente. Ritengo quindi molto più logico dare la descrizione d'insieme, come risulta dalla osservazione sistematica dei preparati ai fini del mio studio.

*
* *

Indipendentemente dal fattore etiologico, ho creduto opportuno dividere i casi suddetti in tre gruppi, in rapporto al grado della lesione :

1. Lesioni molto diffuse e gravissime con la scomparsa dell'elemento acinoso ;

2. Lesioni diffuse ma molto meno gravi con persistenza dei due elementi parenchimatosi ;

3. Lesioni profondamente distruttive, ma localizzate.

Nel primo gruppo noi troviamo la scomparsa totale dei tubuli, aumento notevole di tessuto adiposo o connettivale, o dell'uno e l'altro insieme, persistenza di isole frequentemente affittite, quasi a colonie, più o meno grandi, alcune addirittura di aspetto adenomatoso, altre invece come scompaginate, con gli elementi epiteliali disgiunti e isolati dai tralci connettivali.

In questo grado di lesione così avanzata, come specialmente si riscontra nei casi di grave adiposi, e nel corpo e nella parte caudale di pancreas con tumori localizzati alla testa (simili al caso prima illustrato), non si nota altro di notevole.

Nei casi invece di lesione non molto grave come intensità, ma diffusa, si hanno degli aspetti particolari che ricordano del tutto la descrizione che il Laguesse dà nella formazione embrionale delle isole secondarie allo stato normale.

Infatti qua e là si rinvengono tutte le più varie figure con tutte le fasi intermedie, che fanno pensare ad un possibile passaggio degli acini in isole.

Gli elementi epitetiali di un acino o di un gruppo di acini incominciano a perdere la loro basofilia, il protoplasma si fa più chiaro, il nucleo guadagna il centro della cellula; qualche cellula quasi si stacca dalla sua base d' impianto, si trasporta verso il centro dell'acino, ne occlude il lume; a mano a mano le cellule si fanno sempre più piccole, il protoplasma più chiaro e meno denso, la forma da piramidale diventa grossolanamente poliedrica. Mentre avvengono queste trasformazioni citologiche, la struttura acinosa si va trasformando nel suo orientamento d'insieme, si perdono i limiti di essa, la disposizione radiale delle cellule, sì che in ultimo, per fasi successive e graduali, assume, e nella disposizione cellulare, e nell'aspetto morfologico delle cellule stesse, tutte le particolarità delle isole di Langerhans. I granuli di zimogeno, a mano a mano che la morfologia della cellula e la struttura architettonica dell'acino vanno modificandosi, diventano sempre più radi, sino a scomparire del tutto

quando le cellule così modificate si vanno sempre più addossandosi alla parte centrale dell'isola neoformata.

In alcuni punti ancora è possibile vedere come le isole presentano quasi una calotta di cellule zimogeniche, le quali perfettamente tali al centro di essa, verso le estremità vanno gradatamente, sino a trasformarvisi completamente, assumendo la morfologia di cellule insulari. (v. fig. 2). Quando queste trasformazioni avvengono in contatto con altre isole preesistenti, i nuovi elementi provenienti dalla trasformazione si addossano a queste, (v. fig. 3) e per apposizione si formano delle isole molto più ricche in elementi cellulari e più ampie di diametro, di quanto non siano normalmente.

In quanto poi al terzo gruppo, in questo si scorgono invece delle immagini del tutto simili a quelle riscontrate in corrispondenza della calotta di tessuto relativamente normale del primo caso descritto : tutto un insieme cioè di fasi trasformative, che dall'acino portavano al tubulo primitivo e da questo all'isola.

*
* *

Sia nel caso più dettagliatamente illustrato, come nei preparati di altri casi sommariamente accennati, mi è stato dato di osservare, come già ho notato, delle formazioni insulari che avevano l'aspetto quasi di piccoli adenomi, con diametro ampio e numero di cellule molto superiore alla norma. E queste formazioni si trovavano non solo in pancreas relativamente conservati, ma anche in pancreas che avevano subìto la scomparsa assoluta del tessuto acinoso, e la sostituzione ad esso di un connettivo sclero-adiposo.

In quanto a questo particolare della sclerosi diffusa del pancreas con scomparsa delle cellule acinose e conservazione di quelle insulari si può dire che si è generalmente di accordo nell'ammetterlo. Tutta una serie di Autori (Vassale, Schultze, Ssobolew, Laguesse, Marassini, Visentini, ecc.) oltre che su osservazioni anatomiche lo ànno sperimentalmente provato con la legatura dei dotti escretori del pancreas, tranne qualche ec-

cezione (Lombroso) dipendente forse da tecnica differente usata (Visentini ha dimostrato che il pancreas rifà facilmente le sue vie di escrezione, e senza particolari accorgimenti tecnici è possibile che la legatura resti senza effetto deviando gli osservatori da esatte considerazioni).

Alcuni Autori però (Minkowski, Lombroso, Lynsay e Peters, Pende, Pratt, Wohlgemuth, ecc.) hanno costatato che anche le isole a poco a poco finiscono per essere danneggiate. Pepere da un punto di vista generale trova logico « che un processo atrofico-necrotizzante e produttivo-sclerosante, quale è quello che si svolge in vario tempo nel parenchima acinoso e nel suo stroma di sostegno per l'impedito deflusso del succo pancreatico debba necessariamente ripercuotersi e propagarsi in parte su un certo numero di isole così strettamente ed intimamente collegate con gli acini ».

Il mio primo caso che può avere il valore di un esperimento umano in quanto il tumore aveva completamente schiacciato il dotto escretore dà ragione a quelli che sostengono che la legatura dei dotti fa scomparire gli acini risparmiando le isole. Gli altri casi poi, i quali riconoscono nell'insieme lo stesso meccanismo d'origine, per quanto diverso nella sua entità (in questi ultimi si trattava piú di strozzamento connettivale di acini e di piccoli dotti escretori e data la diffusione del processo sclerosante portavano allo stesso effetto di una compressione unica su un grosso dotto escretore) confermano la prima osservazione.

Però i miei preparativi danno ancora ragione agli osservatori che avevano notato delle alterazioni insulari seguire dopo un certo tempo alle alterazioni acinose, in quanto in molti punti di essi si vede come delle isole soffrano anch'esse della proliferazione connettivale. In parecchie di esse si nota infatti un aumento della trama connettivale, aumento che finisce per scompaginarle, disorientarle, decostruirle quasi, sì da ridurle alle volte in singoli elementi del tutto isolati e come sperduti in un fitto campo sclerotico, qualche volta accennando ancora ad accumuli

di una forma rotondeggiante, altre volte a cordoni, spesso senza abbozzo alcuno dello aggregamento normale.

Solo incidentalmente accenno al fatto che parecchi autori, fra cui il Costantini, cercano di dare una interpretazione di causa ed effetto fra la sclerosi e i tumori pancreatici. Già il Grimani aveva fatto notare come a lui sembrasse più logico ammettere il fatto inverso, che i tumori cioè nella maggioranza dei casi generassero la sclerosi, opinione questa a cui mi associo completamente, poichè la sclerosi pancreatica si genera facilmente quando si ostruisce il dotto escretore negli animali da esperimento. Ora dal momento che nella quasi generalità dei tumori del pancreas la massa neoplastica agisce come laccio costrittore sul dotto escretore, è più facile aderire ad una interpretazione meccanica così semplice, chiara e sufficientemente dimostrata, piuttosto che ricorrere ad ipotesi su una possibile influenza della sclerosi connettivale sullo sviluppo di un neoplasma, non per altro da tutti accettata.

Ma più che su queste questioni di ordine secondario, lo studio dei particolari aspetti che presentano le isole è quello che più va preso in considerazione, poichè come ho già detto, nei nostri preparati ci troviamo di fronte ad isole quasi giganti, a forme di passaggio acino-insulari per trasformazione diretta, a forme di passaggio acino-insulari attraverso una fase tubulare.

*
* *

Di fronte ad un numero così copioso di elementi cellulari formanti una sola isola, e all'ampiezza di diametro dell'isola stessa, sono stato indotto a domandarmi se questi due aumenti siano dovuti a semplice ipertrofia, o ad iperplasia degli elementi costituenti l'isola; ovvero se questo aumento, dato che la ipertrofia non potrebbe spiegarci l'aumento numerico degli elementi cellulari, e l'iperplasia non è da tutti ammessa, nè d'altronde nei preparati mi è stato possibile sorprendere fasi cariocinetiche, se questo aumento, dico, non sia dovuto ad appo-

sizione di nuovi elementi insulari; e in questo caso se le nuove cellule provengano da isole vicine, o se si deve ammettere la possibilità sostenuta dal Laguesse, che elementi acinosi si possano trasformare in elementi insulari, i quali nei nostri casi verrebbero così ad arricchire le isole preesistenti.

L'ingrandimento delle isole per apposizione di elementi simili vicini, se pur può essere ammessa qualche volta in linea eccezzionale, non credo poterla ammettere in linea generale e specialmente nei casi in esame. Infatti se noi ci riportiamo per un momento al pancreas normale, vediamo subito come fra un'isola pancreatica e un'altra sono interposti numerosi acini ghiandolari. Si potrebbe pensare che appunto con la scomparsa di questi acini le isole venissero a confluire. Ciò però non è possibile, in quanto nei casi di sclerosi primaria o secondaria pancreatica, gli acini vengono strozzati o sostituiti dallo stroma interstiziale proliferante prima, sclerotico poi, il quale, per quanto in questa fase verrebbe ad avvicinare l'una all'altra le isole, pur fra di esse costituirebbe sempre una barriera fibrosa tale da non consentirne la confluenza.

Per la seconda possibilità, addossamento cioè di cellule enzimatiche prossimiori trasformate in cellule insulari, parlano nettamente in favore i reperti istologici, in quanto essi ci dimostrano tutte le tappe, già descritte, che normalmente segue la cellula enzimatica per trasformarsi in cellula insulare (Laguesse) e l'apposizione di questa ad isole preesistenti, sino a far parte integrale di esse.

*
* *

Sulla trasformazione acino-insulare diretta abbiamo già diffusamente parlato.

Per la possibilità di una trasformazione acino-insulare attraverso una fase tubulare rinvenuta in quei pancreas che avevano subito la distruzione di buona parte dell'organo, la embriologia,

la patologia comparata, la ricerca sperimentale, ne parlano nettamente in favore.

Sappiamo che nell'embrione di poche settimane (Laguesse) la ghiandola pancreatica è formata da tubuli semplici moniliformi, formati da un solo strato di cellule epiteliali, cellule basse, a nucleo centrale e protoplasma scarsamente cromofilo e molto tenue. Da questi tubuli secondariamente si sviluppano gli acini e le isole (Kyrle).

Sappiamo altresì che in altri organi, per resistere ad un processo distruttivo che ne minacci la esistenza, cellule parenchimatose regrediscono verso una fase meno evoluta (fegato), verso una fase embrionale, certamente più resistente al processo patologico, e per condizione particolare di tutti i tessuti embrionali, e per le minori esigenze funzionali di questi.

E allora applicando queste conoscenze ai miei reperti istologici io credo potersi e forse doversi ammettere da un lato che l'acino pancreatico minacciato nella sua esistenza per l'impedita sua funzione ritorni indietro nella sua evoluzione, si sdifferenzii quasi, acquistando così una maggiore resistenza come formazione anatomica, una maggiore probabilità di sopravvivenza per minori bisogni funzionali. D'altro canto, come sappiamo ancora dalla patologia di altri organi che nelle parziali distruzioni di questi, la parte residuale con processi ipertrofici, o addirittura riacquistando delle proprietà ricostitutive del periodo embrionale, tenta di riparare la perdita dell'organo stesso subìta, così anche per il pancreas in diverse condizioni patologiche e sperimentali, sono stati riscontrati processi rigenerativi. Questi processi rigenerativi sono a carico degli acini, di solito più spiccati alla testa, con proliferazione pseudo-adenomatosa dei dotti escretori, analoga a quella che si osserva nel fegato cirrotico, e a carico del tessuto insulare: questi processi rigenerativi possono arrivare sino alla neoformazione, (Herxheimer, Sternberg, Halarz), alla ipertrofia semplice (Kenthe, Weichselbaum, Mac Calum), alla ipertrofia nodosa, pseudo-adenomatosa delle isole (Pepere).

E allora, nei nostri casi in cui il tessuto pancreatico zimogenico è quasi del tutto scomparso, la poca parte residuale, e specialmente quegli elementi che hanno subìto la regressione verso lo stadio embrionale tubulare, e che hanno riacquistato in esso proprietà riproduttive e proliferative, e non più minacciati nella loro esistenza per le minori esigenze funzionali di questo stadio, questa parte residuale, dico, logicamente tenta di ricostruire fin che può, l'organo leso. Ma poichè la differenziazione dei tubuli verso la forma acinosa non è più possibile, avendo bisogno l'acino di tutto un apparato escretore che nelle condizioni peculiari non possono riformare sino al punto da permettere il deflusso del secreto dell'acino stesso al lume duodenale, avendo i tubuli primitivi anche la possibilità di evolvere verso la forma insulare (Laguesse, Weichselbaum, Kyrle), è per lo meno logico ammettere che in questo loro tentativo di rigenerazione evolvano verso la forma insulare, la sola ancora possibile per le condizioni generali del pancreas. Secondo noi i reperti istologici confermano questa supposizione.

La ricerca sperimentale poi, indirizzata verso altri scopi e quindi più spassionata, viene in sostegno della mia ipotesi, in quanto normalmente, per così dire, nei processi rigenerativi del tessuto ghiandolare per estese distruzioni dell'organo, dai tubuli pancreatici primitivi si vedrebbero formare e gli acini e le isole (Ssobolew, Kyrle): nei nostri casi, i quali appunto fanno pensare ad un tentativo di riparazione, per le ragioni già diverse volte ripetute, il tubulo primitivo evolverebbe solo verso la forma insulare.

Si potrebbe pensare al fatto inverso, l'isola cioè che si trasforma in acino, come Laguesse ammette avvenire normalmente nello sviluppo del pancreas; ma la visione d'insieme dei preparati e il fatto stesso che in questo ultimo caso si avrebbe la trasformazione verso una forma ancora più labile, e con particolari bisogno funzionali non possibili ad esplicarsi nei casi in esame, ce ne fanno escludere la possibilità.

*
* *

Ma perchè questa differenza di trasformazione, perchè cioè alcune volte l'acino si trasforma direttamente in isola, e altre volte per questa trasformazione passa attraverso una fase tubulare?

Per intenderne il motivo, bisogna riportarsi a quella divisione schematica già fatta sulla entità delle lesioni pancreatiche: pancreas a lesioni gravi e largamente diffuse; pancreas a lesioni diffuse ma lievi; pancreas a lesioni distruttive gravissime ma con porzioni ghiandolari ancora integre.

Ora in queste lesioni, nel primo caso troviamo sole isole, e alcune di esse già alquanto disorientate dalla proliferazione connettivale: ciò è dovuto al fatto che la nostra osservazione è caduta in un periodo molto avanzato della affezione, quando ogni elemento pancreatico già si era trasformato o aveva perduto ogni facoltà dinamica trasformativa o proliferativa.

Nel secondo caso ci troviamo di fronte a pancreas che diffusamente risentono dello strozzamento graduale dei loro acini e dei loro dotti, e allora i primi pare tentino difendersi trasformandosi in elementi che funzionalmente e anatomicamente possono sopportare e notevolmente tollerare la proliferazione connettivale.

Nel terzo caso alle condizioni precedenti (anche qui per quanto meno abbondantemente si rinvengono trasformazioni acino-insulari dirette), secondo me, si aggiunge uno stimolo proliferativo o di compenso, tentando la parte integra di riparare la perdita di sostanza del resto dell'organo ammalato, e con questo scopo si ha la regressione verso il tubulo primitivo dotato di facoltà riproduttiva. Una volta avvenuta questa regressione ed iniziatasi la proliferazione, non potendosi riformare acini, per condizioni fisio-anatomiche, il tubulo evolve verso la forma insulare.

Quindi in questo caso avremmo una parte di tessuto pancreatico che cerca di supplire alla scomparsa di buona parte del parenchima, nel caso precedente un adattamento alle nuove condizioni create dal processo patologico.

*
* *

Viene opportuna qui qualche considerazione di ordine più generale su la funzione interna del pancreas a cui dà luogo la costatazione che in alcuni casi con la distruzione quasi completa dal parenchina acinoso del pancreas, mentre sussistevano le isole, era mancata in vita ogni sintomatologia riferibile a diabete: ciò più strettamente riferito a quegli esemplari di assai grave adiposi in cui i danni del tessuto enzimatico erano così profondi ed estesi da lasciare praticamente supporre una quasi completa soppressione della sua funzione.

Già intuita una prima volta dal Virchow nel 1854 una secrezione interna del pancreas, attribuita indi a una lesione pancreatica (Bouchardat 1875) o più propriamente ad una alterazione della sua secrezione interna (Lepine 1889) la patogenesi del diabete, dimostrata sperimentalmente la insorgenza di questo nella ectomia totale del pancreas (De Dominicis, v. Mering e Minkowski 1899), gli ammassi cellulari scoperti dal Langerhans nel 1869 si imposero subito, per opera specialmente del Laguesse, ad una particolare e minuta indagine. Sì che ben presto per opera di numerosi ricercatori gli isolotti assursero ad una importanza di primo ordine come secretori di speciali ormoni regolatori del ricambio degli idrati di carbonio.

Per un certo tempo anzi dominò l'idea che esclusivamente alle isole questa secrezione ormonica fosse devoluta (Ssobolew).

Però a poco a poco tutta una corrente si è andata opponendo, con ricerche sperimentali (Pende, Pratt), e con ricerche istologiche (Visco) a questo rigidismo; e pur senza arrivare alla negazione assoluta di ogni importanza alle isole (Hansemann), ha dimostrato sempre più come alla secrezione ormonica preposta al ricambio degli idrati di carbonio contribuissero almeno in parte gli acini oltre che le isole (Lepine, Lombroso, Pende, Pepere).

Compartecipazione, questa, dalla maggior parte dei ricercatori

(Lepine, Pende, Pepere, ecc.) oggi riconosciuta dal punto di vista funzionale, mentre dal Laguesse e altri A. (Gotier de La Roche, Curtis e Gellè, Vincent e Tompson, ecc.), negata funzionalmente, ma riportata a più intimi rapporti anatomici per supposta trasformazione cioè di acini in isole e viceversa.

Questioni biologiche, queste, che dalla recente preparazione del Banting sembrano ormai superate, segnando essa, se al nome si dovesse dare un significato strettamente letterale, il definitivo trionfo della più rigida teoria insulare (Nuboer, Hoppe-Seyler).

Ma diversi dati, basati su osservazioni cliniche, anatomo e fisiopatologiche, sperimentali, si oppongono a questo risorgente rigidismo insulare.

Gigon e Rindfleisch in alcuni casi di calcolosi pancreatica avevano notato diabete in soggetti nel cui pancreas esaminato poi istologicamente si trovavano le isole perfettamente conservate, mentre il tessuto acinoso era profondamente alterato. Gicon, Nagaio, Tanaka e Kai riportano osservazioni su casi di diabetici con atrofia grave del parenchina e conservazione e proliferazione delle isole. Pende, Ballet e Laignel-Lavastine hanno comunicato casi di sclero-adiposi con glicosuria. Lazarus ha notato che quasi nel 45% dei litiasici pancreatici si accompagna diabete. Lynsay e Peters hanno provato sperimentalmente come il solo tessuto acinoso può bastare per la secrezione interna. Hedorn, Tiberti, Visentini, Pende, Pratt hanno constatato insorgenza di diabete lieve, quando il tempo intercorso fra la legatura dei dotti escretori e la comparsa di esso poteva solo giustificare la distruzione degli acini e non delle isole. Hahn, Krönig, Körte in ammalati operati di resezione pancreatica hanno visto sopravvenire un diabete per atrofia della porzione ghiandolare rimasta (atrofia, si capisce, prevalentemente acinosa).

Le mie ricerche anatomiche, che pur con lo studio clinico di alcuni casi potrebbero essere interpretate in favore della teoria insulare, dimostrando esse una trasformazione acino-insulare,

provano come negli acini, almeno potenzialmente, risieda una facoltà endocrina.

Ancora specialmente per opera di italiani (Zagari, Baccarani e Pignatti-Morani) è stata supposta, se non assolutamente dimostrata, una funzione ormonica simile nelle altre ghiandole salivari, che pur morfologicamente non presentano cellule eventualmente rassomigliabili con le cellule insulari, ma la cui natura anatomica e funzionale è tanto simile con la porzione esocrina del pancreas. Fatti, questi, che vanno tenuti in debito conto prima di emettere un giudizio sulla maggiore o minore specificità insulare.

Ma c'è di più, ricerche che minano direttamente l'essenza specifica insulare della così detta « Insulina ».

Ben osserva il Piazza, l'« Insulina » di insulina non ha che il nome. Basta infatti dare uno sguardo ai metodi di preparazione per vedere subito come essa sia estratta dal pancreas in toto, poichè, per quanto gli enzimi destinati alla secrezione esterna vengano allontanati con varii artifizii di tecnica, che varia secondo i varii preparatori, pur niente ci può fare escludere che fra le sostanze residue ci siano prodotti cellulari acinosi uguali a quelli insulari.

Inoltre le prime ricerche chimiche dimostrano che questo estratto appartiene al gruppo delle guanidine (Izar), sostanze estraibili da ben altre parti del corpo.

Di più Livierato e due suoi allievi, Farmachidis e Vattuone, sin dal 1912 avevano preparato degli estratti tonsillari con la stessa azione clinica della « Insulina » (ricerche, come tante italiane passate quasi inosservate): e recentemente Best e Scott dalla ghiandola sottomascellare, dal timo, tiroide, fegato, milza, tessuto muscolare, hanno preparato estratti con spiccato e costante potere ipoglicemizzante.

Non per tanto però può destituirsi di ogni valore la dottrina insulare, giacchè ancora molti elementi essa conta in suo favore: potrebbe anzi affermarsi che quando si riguardi la que-

stione da considerazioni più ampie e con un certo ecclettícismo, armonizzando le ricerche note, essa, ne esca in certo riguardo avvantaggiata. Così da un lato la trasformazione insulare del parenchina acinoso, già da altri ammessa e che le mie ricerche su un materiale sufficientemente esteso e più particolarmente adatto confermano in modo che a me pare indubbio: dall'altro i risultati della patologia sperimentale, della ricerca morfologica e clinica, i quali ancora dimostrano che può aversi un diabete indipendentemente dalle isole per affezione del sistema acinoso (anatomicamente: Hansemann, Pende, ecc.; sperimentalmente: Pratt, Pende, Tiberti, ecc.), per alterazioni di altre ghiandole salivari (Zagari), per lesioni nervose centrali (4 ventricolo: Cl. Bernard: regione subtalamica: Aschner) o dei plessi nervosi intra e parapancreatici (Cavazzani, Thiroloix, Pflüger), per disfunzione endocrina (ipertiroidismo: Lorand, Levy et Rothschild, Maranon, Pende; ipogenitalismo: Pende: ipoparatiroidismo, ipertimismo, iperadrenalismo: v. Noorden), ci spingono logicamente a dedurre che per quanto *le isole siano normalmente e più specificamente predisposte alla secrezione di ormoni glicolitici,* pur tuttavia altre parti del nostro organismo, se non costantemente, almeno in dati momenti possano concorrere alla formazione di esso, assumendo una importanza maggiore a secondo della intensità di funzione vicaria che possono essere chiamate a compiere.

E questo possibile compenso, é tanto più verosimile quanto più affini sono le formazioni anatomiche che lo dovrebbero compiere (ghiandole salivari), affinità che va in certi momenti sino alla assuzione di una identità morfologica, quando vincoli embrionali legano i due organi (tessuto insulare e tessuto acinoso).

E così potrebbe spiegarsi perchè in casi che presentano la stessa lesione morfologica o che abbiano subìto le conseguenze di uno stesso intervento sperimentale, il diabete può o no verificarsi; perchè esso insorge in soggetti dove le isole possono presentare anche fenomeni proliferativi; perchè alcune volte il

solo tessuto esocrino o quello insulare possa supplire alla funzione glicolitica di tutto l'organo, o tutti e due insieme non siano capaci di impedire la glicosuria susseguente alla ectomia delle altre ghiandole salivari. Così la influenza sulla glicolisi non può restare circoscritta esclusivamente alle isole ma deve essere estesa anche ad altri tessuti che la ricerca clinica e sperimentale hanno messo in evidenza (specialmente la preparazione di estratti organici simili alla « Insulina »), tessuti in intimi rapporti interfunzionali possibilmente sotto il controllo e la compartecipazione del sistema simpatico e delle sue ghiandole endocrine, e con una larga funzione vicariante in condizioni normali. Quando per una lesione di un territorio di questo sistema endocrino-simpatico, per motivi che ancora non possiamo precisare, questo compenso viene a mancare, si ha l'insorgenza del diabete.

In favore di questa ipotesi, ripeto, parlano le ricerche anatomiche, sperimentali e cliniche.

*
* *

Ancora un'altra particolarità risultante dallo studio dei pancreas affetti da tumori, va presa in considerazione.

E' convinzione quasi generale (Ravenna, Flint, Costantini, Marogna, ecc.) che le isole di Langerhans resistano più degli acini all'invasione dei processi neoplastici.

Ho voluto controllare se questa affermazione avesse effettivamente una solida base anatomica, in numerosi preparati di varii tumori, sia primitivi che metastatici, ed ho avuta l'impressione che essa non sia del tutto esatta, essendo stata definita per resistenza alla invasione neoplastica, ciò che chiamerei piuttosto persistenza.

Nè ciò è solo una differenza letterale, in quanto essa implica un diverso interesse biologico.

Anzitutto, per meglio e più giustamente interpretare il processo, bisogna distinguere i tumori nei confronti del loro compostamento sul parenchina pancreatico, nella loro essenza istogene-

tica e nel loro modo di sviluppo, in tumori primitivi e in tumori metastatici.

Infatti nei tumori epiteliali in genere, e nei tumori connettivali a sviluppo prevalentemente nodulare, succede sempre che dotti escretori più o meno grossi vengano ad essere schiacciati con ristagno consecutivo del secreto a monte dello strozzamento, e come nelle stenosi sperimentali, sia in vicinanza del tumore stesso, sia ad una certa distanza del limite d'invasione del neoplasma, tutti gli acini che sboccano in questi dotti si alterino e finiscano con lo scomparire per l'ostacolo alla loro funzione, scomparsa dovuta principalmente quindi ad esclusivo disturbo funzionale da causa meccanica.

Le isole invece, integre nella loro funzione e nella loro nutrizione, grazie alla ampia rete vascolare, su uno sfondo costituito da acini in via di disgregamento, spiccano vieppiù, dando così l'impressione di una maggiore loro resistenza al processo neoplastico.

Prima causa di errore, in quanto questa loro resistenza é soltanto apparente, non dovuta ad una vittoria momentanea della cellula insulare su la cellula neoplastica per la presenza di una eventuale capsula connettivale (Flint) non da tutti accettata, od altro, ma al fatto che essa non danneggiata come l'acino nella propria funzione anche a distanza, soccombe esclusivamente nella lotta diretta con la cellula blastomatosa.

Nei tumori invece che hanno un valido sviluppo infiltrante e specialmente nelle metastasi sarcomatose che rapidamente invadono lo stroma di sostegno, in mezzo a campi di fitta infiltrazione neoplastica si osservano i tubuli secretori ancora ben conservati, per quanto isolati gli uni dagli altri, senza alcun elemento obbiettivo che possa parlare per una maggiore vitalità delle poche isole che ancora in mezzo vi si scorgono (v. fig. 4 metastasi pancreatica di sarcoma della base del cranio).

Un'altra causa di equivoco può essere costituita dalla osservazione di formazioni insulari che altro non sono che acini

trasformati (su questo abbiamo sufficientemente e diffusamente discusso) per le condizioni di funzione del tutto sfavorevoli determinate dalla occlusione dei dotti, o per fenomeni proliferativi.

Quindi considerando tutti questi elementi, io credo si debba essere molto meno assiomatici nell'ammettere una particolare resistenza insulare più spiccata di quella acinosa alla invasione neoplastica, e se mai si deve parlare di persistenza, in quanto esclusivamente la natura della funzione stessa delle isole fa sì che queste solo tardivamente risentano l'effetto nocivo del neoplasma, laddove, gli acini ne sono danneggiati a distanza sempre però a causa della loro lesa funzione.

*
* *

## CONCLUSIONI

Da questo mio studio mi pare che si possa dedurre:

1° In ordine generale che:

*a)* in particolari condizioni dell'organo legate principalmente alla graduale e lenta soppressione di parenchima pancreatico gli acini possono trasformarsi in isole;

*b)* questa trasformazione può avverarsi direttamente o attraverso una fase tubulare embrionale.

*c)* la prima forma può essere un tentativo di difesa di fronte a processi sclerotici, la seconda invece, nei processi largamente distruttivi, un tentativo di rigenerazione che evolverebbe verso la formazione insulare più resistente e di più facile adattamento funzionale.

2° In ordine particolare che:

*a)* la sclerosi susseguente ai disturbi di canalizzazione dei dotti finisce per danneggiare le isole oltre che gli acini;

*b)* essa il più delle volte consegue e non precede i tumori del pancreas;

*c)* le isole non resistono più degli acini alla invasione dei neoplasmi, ma ne risentono solo tardivamente la influenza distruttiva, in quanto non soffrono come gli acini lesioni a distanza per turbata funzionalità;

*d)* la dottrina strettamente dualistica sulla secrezione pancreatica non può essere accettata neppure dopo la preparazione del Banting, contrastando essa con i dati della ricerca sperimentale, anatomica, clinica e chimica:

*e)* il diabete per quanto più particolarmente legato a lesioni pancreatiche è una sindrome da disfunzione plurighiandolare endocrino-simpatica.

---

## AUTORI CITATI NEL TESTO


1 **Aschner** - Wien. klin. Wochenschr 1912.
2 **Ballet** - Citato da Pende.
3 **Baccarani** - La Clinica medica italiana, 1901.
4 **Bernard Cl.** - Comptes Rendue Acad. des sc., 1856.
5 **Best e Scott** - Citati da Cohn, Progressi di Terapia, 1924.
6 **Bouchardat** - Monographie sur le diabète, Paris 1875.
7 **Cavazzani** - Arch. di Farmacologia sperim. 1908.
8 **Costantini** - Tumori, 1912.
9 **Curtis e Gellé** - Echo méd. du Nord, 1907.
10 **Dale** - Proc. of. the Roy. Society London, 1904.
11 **De Dominicis** - R. Accademia Medico - Chirurgica di Napoli, 1896.
12 **Diamare** - Journal international d'Anatomie 1899 e Anatomischer Anzeiger 1899.
13 **Farmachidis** - Riforma Medica, 1924 (citato da Livierato).
14 **Flint** - Arch. f. Anat. u. Physiol 1903.
15 **Giannelli** - R. Accademia dei Fisiocratici di Siena, 1896, 1898, 1899, 1900.
16 **Gigon** - Mitteil. Zeitschr. f. Clin. Med. 1908.
17 **Gontier de la Roche** - These de Lille, 1903.
18 **Grimani** - Arch. per le Scienze Mediche, 1905.
19 **Hahn** - Citato da Pende.
20 **V. Halasz** - Wien. klin. Wochenschr. 1909.
21 **Hansemann** - Verhandl. d. path. Gesellsch. 1901.
22 **Hèdon** - Revue de Mèd. 1910.
23 **Herxheimer** - Festschr. f. Orth, 1903.
24 » - Virchow's Arch., 1906.
25 **Hoppe-Seyler** - Munch. Med. Wochenschr., 1924.
26 **Izar** - XXIX Congresso di Medicina Interna, Roma 1923.
27 **Keuthe** - Berl. klin. Wochenschr, 1900.
28 **Körte** - Handb. d. prakt. Chir. 1907.

29 **Krönig** - Citato da Pende.
30 **Kyrle** - Arch. f. mikrosk Anat. 1908.
31 **Laguesse** - Le Pancrèas Lyon, 1906.
32 » - XVI Congrès de Mèd. Budapest 1909.
33 » - In Poirier et Charpy, Anat. Humaine, T. 4. f. 3., 1914.
34 **Laignel-Lavastine** - Citato da Pende,
35 **Lazarus** - Zeitschr. f. klind. Med. 1904.
36 » - Munch. Mediz. Wochenschr., 1907.
37 **Lepine** - Le Diabète sucrè, Paris, 1909.
38 **Levy e Rotschild** - Citati da Pepere.
39 **Lewaschew** - Archiv. f. ges. Physiol. 1885.
40 **Livierato** - Riforma Medica, 1924.
41 **Lombroso** - Journal de Phys. et de Path. gèn., 1905.
42 **Lorand** - Ann. Soc. roy-des sc. med. de Bruxelles, 1904.
43 **Lynssai e Peters** - Citati da Pende.
44 **Mac Callum** - Amer. Journ. of. the med. science, 1907.
45 **Maranón** - Le Sangre en el hipertiroidismo, Madrid 1911.
46 **Marassini** - Lo Sperimentale, 1913.
47 » - La Clinica moderna, 1904.
48 **Marogna** - Arch. It. di Chirurgia, 1923.
49 **Massari** - R. Accademia dei Lincei.
50 **Mering e Minkowski**-Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1889
51 **Minkowski** - Untersuchungen uber den Diabetes mellitus u. s. w., Leipzig, 1893.
52 **Nagaio** - Citato da Pepere.
53 **V. Noorden** - Med. Klin.; 1912.
54 **Nuboer** - Cent. f. All. Pathol. u. Path. Anat. B. XXXIV N. 21, 1924.
55 **Orrù** - Monitore Zoologico, 1900.
56 **Pende** - Ricerche Laboratorio Anat. Patol. Roma, ecc. Vol. XIII, 1906.
57 » - Endocrinologia, Milano. Vallardi 1920.

58 **Pepere** - Ghiandole a secrezione interna, in Foà, Anat. Pat. U. T. E. Torino 1922.
59 **Pflüger** - Aufl. Bonn, 1905.
60 **Piazza** - XXIX Congresso di Medic. Int. Roma, 1923.
61 **Pratt** - Citato da Pende.
62 **Ravenna** - Riv. Veneta di Sc. Med. 1907.
63 **Rindfleisch** - Citato da Pepere
64 **Schirogokoroff** - Virchow's Arch., 1908
65 **Sculze** - Arch. f. mikrosk. Anat., 1900
66 **Ssobolew** - Vrchow's Arch., 1902
67 » » » 1904
68 » Ziegler's Beiträge, 1910
69 **Sternberg** - Citato da Pepere
70 **Tanaka e Kai** - Citato da Pepere
71 **Tiberti** - Lo Sperimentale, 1908
72 **Tiroloix** - Gaz. des Hop., 1894
73 **Vattuone** - Riforma Medica, 1924 (citato da Livierato)
74 **Vassale** - Sulle alterazioni del pancreas ecc. Reg. Emilia, 1891
75 **Vincent e Tompson** - Inter. Monatschr. f. Anat. u. Phys, 1907
76 **Visco** - Citato da Pende
77 **Visentini** - Boll. Soc. Mod-Chir. di Pavia, 1907
78 » » » » » 1914
79 **Weichselbaum** - Wien. klin. Wochenschr., 1911
80 **Wohlgenmut** - Berlin. klin Wochenschr., 1910
81 **Zagari** - Policlinico, Sez. Med. 1907

Fig. 1

Fig. 2

G. Lino - *Su la possibilità di una trasformazione acino-insulare ecc.*
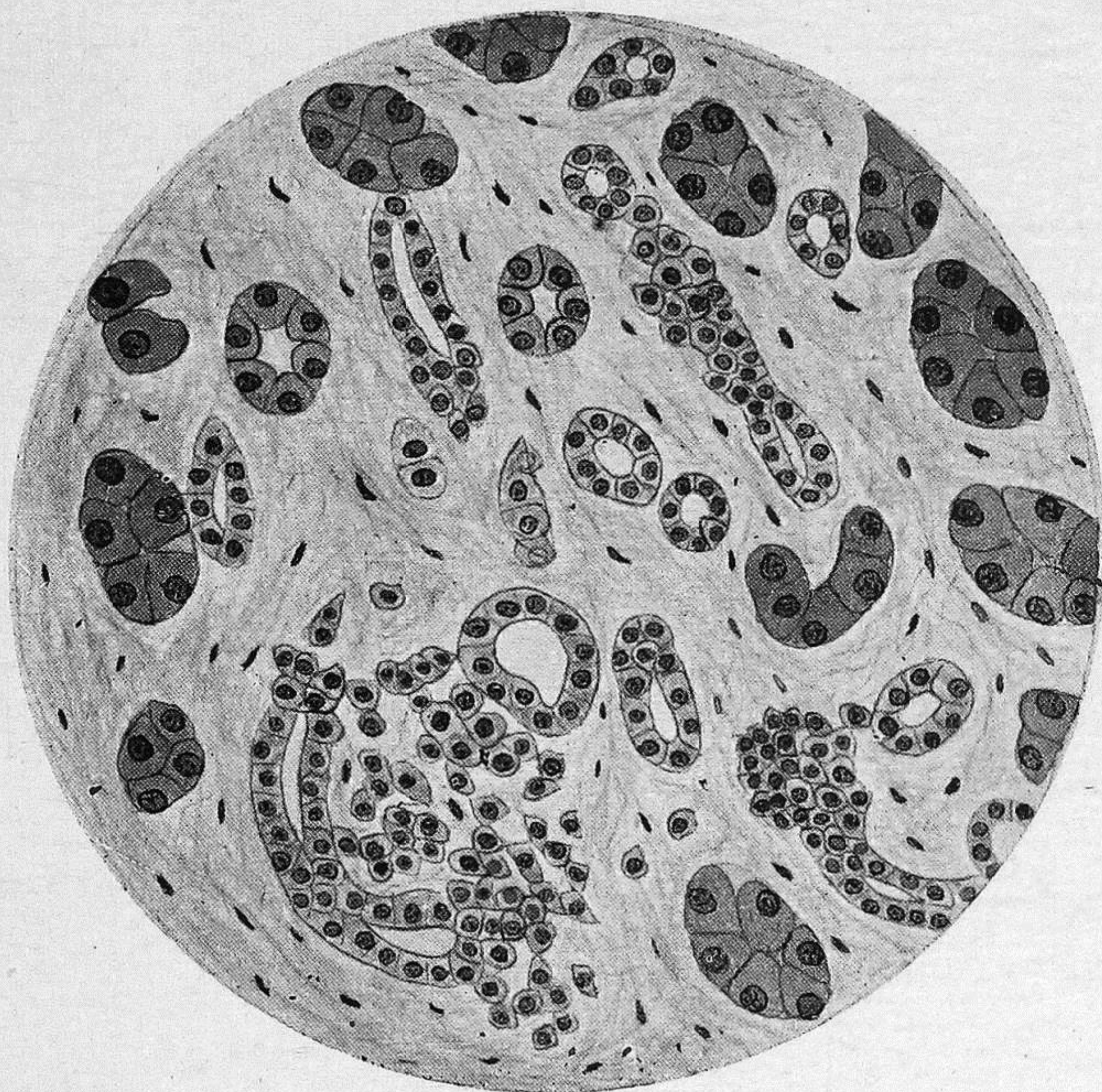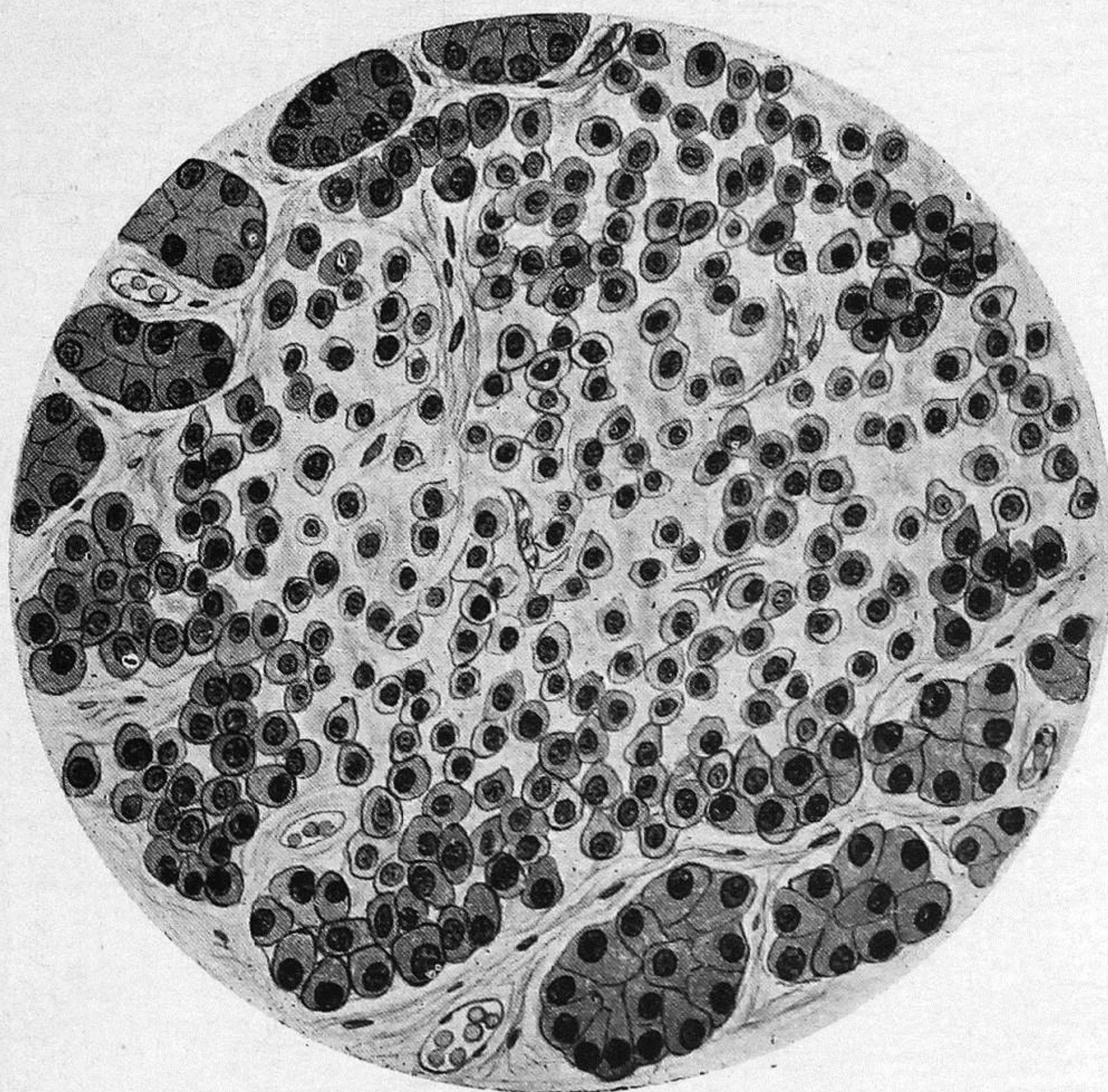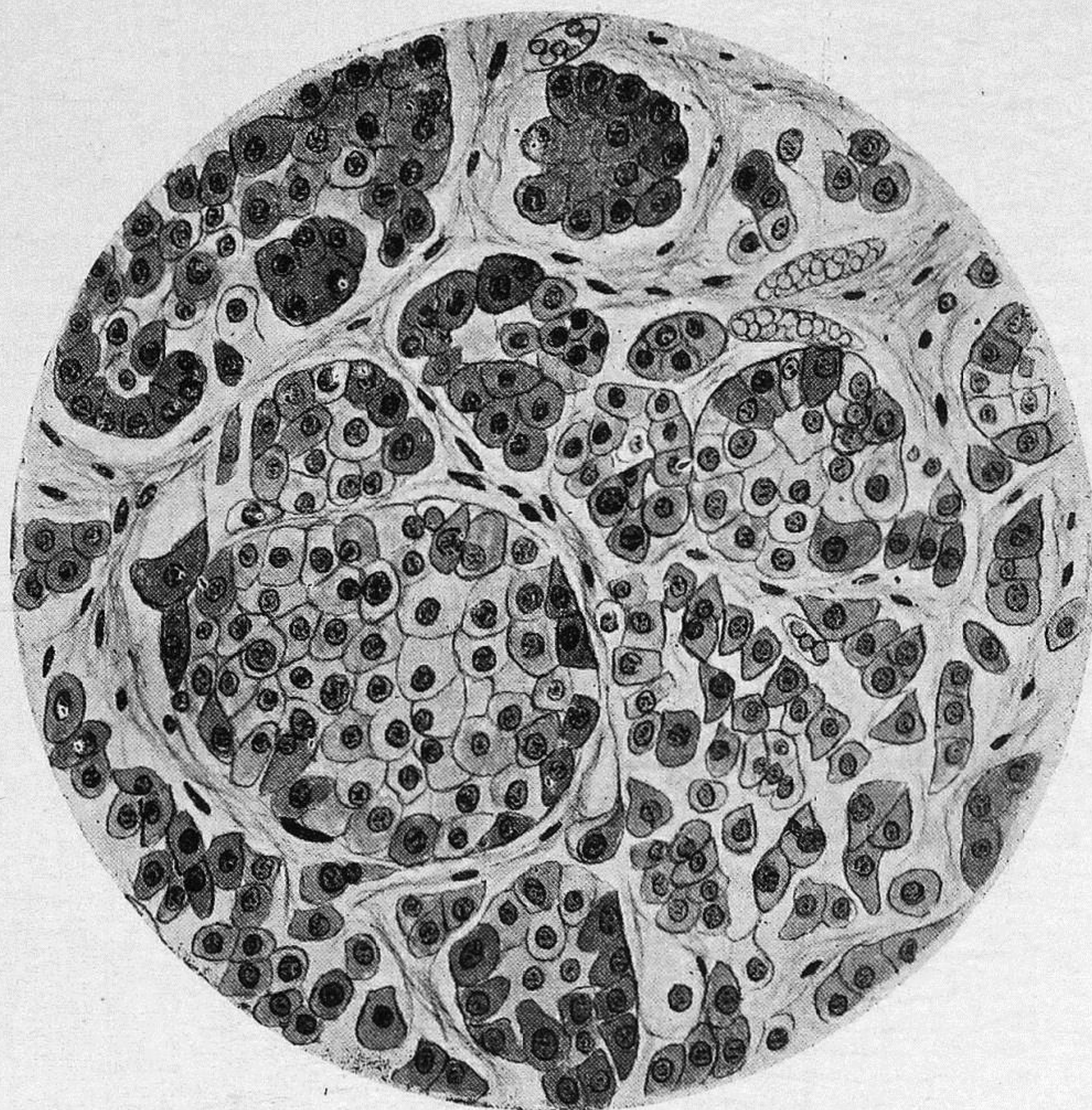
Fig. 3

Fig. 4

G. Lino - *Su la possibilità di una trasformazione acino–insulare ecc.*